

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 2000-327575

(43) Date of publication of application : 28.11.2000

(51) Int.Cl.

A61K 31/4985
A61P 17/00
A61P 29/00
A61P 37/08
C07D471/04
C07D487/04

(21) Application number : 11-145877

(71) Applicant : TEIKA SEIYAKU KK

(22) Date of filing : 26.05.1999

(72) Inventor : ORIHASHI MASAHIRO
KATO TATSUHISA
SAKAI HIROKO

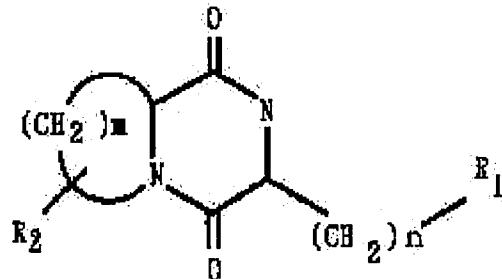
(54) REMEDY FOR INFLAMMATORY DISEASE CONTAINING DIKETOPIPERAZINE DERIVATIVE AND NEW DIKETOPIPERAZINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicament exerting excellent anti-inflammatory effect, and useful for the therapy of diseases such as inflammatory diseases including myalgia, arthritis and rheumatism, and diseases including allergic dermatitis represented by atopic dermatitis and eczema, by including a specific diketopiperazine derivative as an active ingredient.

SOLUTION: This medicament is obtained by including a diketopiperazine derivative composed of a condensed cyclized product of two amino acids, and pref. shown by the formula (m is 3 or 4; n is 0-2; R1 is a lower alkyl, OH, mercapto or the like; R2 is H, OH, an ether or the like)

[e.g. cyclic (leucine- proline)] as an active ingredient. It is desirable that one of the above-mentioned amino acids is proline or a proline derivative. The above-mentioned derivative is obtained through the following steps; protecting the amino group of one of the amino acids, protecting the carboxylic acid group of the other amino acid,



and binding the thus protected amino group to the thus protected carboxylic acid group followed by removing the protective groups to condense and cyclize both of the amino acids.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-327575

(P2000-327575A)

(43)公開日 平成12年11月28日(2000.11.28)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト*(参考)
A 6 1 K 31/4985		A 6 1 K 31/495	6 0 5 4 C 0 5 0
A 6 1 P 17/00		31/00	6 1 7 4 C 0 6 5
29/00			6 2 9 4 C 0 8 6
37/08			6 2 9 A
C 0 7 D 471/04	1 2 0		6 3 7 E

審査請求 未請求 請求項の数4 O.L (全5頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平11-145877

(71)出願人 390031093

ティカ製薬株式会社

(22)出願日 平成11年5月26日(1999.5.26)

富山県富山市荒川一丁目3番27号

(72)発明者 折橋 正浩

富山県富山市藤木739-14

(72)発明者 加藤 達久

富山県富山市向新庄町一丁目5番8

(72)発明者 酒井 宏子

富山県富山市新庄町三丁目6番50

(74)代理人 100086542

弁理士 白村 文男

最終頁に統く

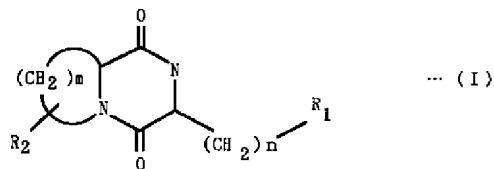
(54)【発明の名称】 ジケトピペラジン誘導体含有炎症疾患治療剤および新規なジケトピペラジン誘導体

(57)【要約】

【課題】 優れた抗炎症作用を有する、ジケトピペラジン誘導体を配合した炎症疾患治療剤、新規なジケトピペラジン誘導体化合物。

【解決手段】 2つのアミノ酸の締合閉環物から構成されるジケトピペラジン誘導体を有効成分として含有する炎症疾患治療剤。ジケトピペラジン誘導体としては化1の一般式(I)で示されるものがある。

【化1】



(m: 3または4

n: 0, 1または2

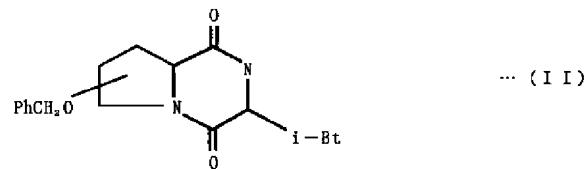
R₁: は低級アルキル基、水酸基、メルカプト基、メチルチオ基、カルバモイル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、イミダゾール-4-イル基、インドール-2

-イル基またはインドール-3-イル基

R₂: 水素、水酸基、エーテル基またはエステル基)

化2の構造式(I I)で表される新規なジケトピペラジン誘導体。

【化2】



(Ph: フェニル基

i-Bt: イソブチル基)

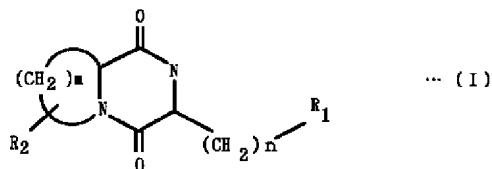
【特許請求の範囲】

【請求項1】 2つのアミノ酸の縮合閉環物から構成されるジケトビペラジン誘導体を有効成分として含有する炎症疾患治療剤。

【請求項2】 アミノ酸の一つがプロリンまたはプロリント誘導体である請求項1に記載の炎症疾患治療剤。

【請求項3】 下記化1の一般式(I)で表されるジケトビペラジン誘導体を含有する請求項1記載の炎症疾患治療剤。

【化1】



(m : 3または4)

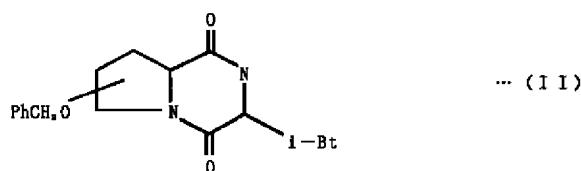
n : 0, 1または2

R₁ : は低級アルキル基、水酸基、メルカプト基、メチルチオ基、カルバモイル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、イミダゾール-4-イル基、インドール-2-イル基またはインドール-3-イル基

R₂ : 水素、水酸基、エーテル基またはエステル基)

【請求項4】 下記化2の構造式(II)で表されるジケトビペラジン誘導体。

【化2】



(Ph : フェニル基)

i-Bt : イソブチル基)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、炎症性疾患をはじめとする諸疾患に対して抗炎症、抗アレルギー用剤に有用なジケトビペラジン誘導体含有製剤および、新規なジケトビペラジン誘導体化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】2つのアミノ酸を縮合閉環して得られるジケトビペラジン骨格を持つ化合物は、既にいくつかの薬理作用が知られており、工業、農業、医療用途への応用の可能性が示されている。例えば特開平6-172202号公報には、ジペプチド及び環状ジペプチドがアシル-補酵素A：コレステロールアシル転移酵素の阻害作用を有することが開示され、動脈硬化症の関連する諸疾患への応用が示唆されている。また、特開平8-277203号公報には、アルギニン残基を含む環状ジペプチ

ドがキチナーゼ阻害作用を有することが開示され、抗真菌剤や農薬として利用できることが述べられている。しかし、炎症性疾患の治療効果についてはいまだ開示されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】今日、炎症性疾患と呼ばれるものには、筋肉痛、関節炎、リウマチ、神経炎、外傷や術後の痛みや腫れ、もしくはアトピー性皮膚炎に代表されるアレルギーによる皮膚炎や湿疹など多種多様な疾患が含まれ、治療の困難なもの、治癒に至る期間にわたるもの等多くの問題を抱えている。これらの原因として、各症状の生理的機序が多岐にわかつていてことや、病気の発症のメカニズムが十分に解明されていないこと等がその理由の一つといわれる。このため抗炎症薬の開発においては、常に新しい作用機作を持つ新しい抗炎症薬が求められてきた。本研究者らは、鋭意研究の結果、従来認められていなかったジケトビペラジン骨格を持つ化合物に注目し、その抗炎症作用を見出し、本発明を完成するに至った。

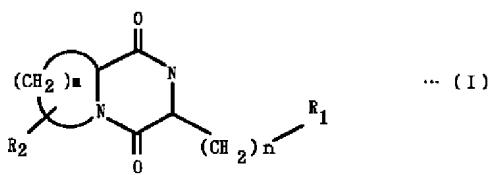
【0004】

【課題を解決するための手段】本研究者らは富山県内の土より採取したかびの代謝生産物の中から、強い抗炎症作用を持つものを見出し、その代謝産物を同定したところプロリンとイソロイシンという2つのアミノ酸が縮合閉環したジケトビペラジン骨格を持つことが分かった。そこで本研究者はこのジケトビペラジン骨格に着目し、種々のジケトビペラジン誘導体を合成し、スクリーニングをしたところ、2種のアミノ酸、特にその一方がプロリン又はプロリン誘導体である2種のアミノ酸を縮合閉環したジケトビペラジン誘導体の多くが抗炎症作用を持つことが判明し、本発明を完成するに至った。このジケトビペラジン誘導体の薬理活性としては、TPAマウス耳浮腫試験においてその抑制作用がみられたことから、同試験でのジアシルグリセロール(DC)の活性化、続くプロテインキナーゼC(PKC)により活性化される多様な細胞への応答の発現をどこかの時点できれらのジケトビペラジン誘導体が抑制することが考えられる。

【0005】したがって、本発明のジケトビペラジン誘導体は、炎症を伴う諸疾患に有効であり、その他のアレルギー疾患への効果も期待される。本発明は、2つのアミノ酸を閉環縮合したジケトビペラジン骨格を有する化合物であり、2つのアミノ酸は同一種でも別種でもよい。好ましくは少なくとも1種がプロリン又はプロリン誘導体である2種のアミノ酸が閉環縮合したジケトビペラジン骨格を有する化合物である。また、代表的な化合物は以下の化3の一般式(I)で表されるジケトビペラジン誘導体である。

【0006】

【化3】



(m : 3または4)

n : 0, 1または2

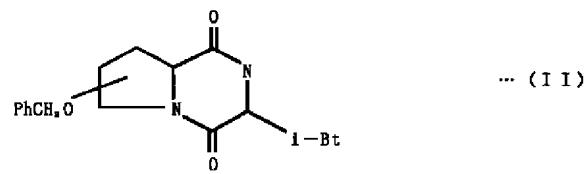
R₁ : 低級アルキル基、水酸基、メルカプト基、メチルチオ基、カルバモイル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、イミダゾール-4-イル基、インドール-2-イル基またはインドール-3-イル基

R₂ : 水素、水酸基、エーテル基またはエステル基)

【0007】また、本発明に係る化合物のうち、下記化4の構造式(I I)で示されるジケトピペラジン誘導体は新規化合物であり、同様に優れた抗炎症作用を有する。

【0008】

【化4】



(Ph : フェニル基)

i-Bt : イソブチル基)

【0009】

【発明の実施の形態】本発明のジケトピペラジン誘導体は、2種のアミノ酸を縮合閉環することにより製造される。これら縮合閉環反応は、一方のアミノ酸のアミノ基を保護し、またもう一方のアミノ酸のカルボン酸基を保護し、両者のアミノ基とカルボン酸基とを結合せしめ、ついで保護基を外して両者のアミノ酸を縮合閉環することにより得られる。アミノ酸としては、プロリン、ヒドロキシプロリン、メトキシプロリン、アセトキシプロリン、ベンゾキシプロリン、グリシン、アラニン、イソロイシン、ロイシン、セリン、グルタミン酸、グルタミン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファンなどが挙げられる。

【0010】また、上記一般式(I)のR₁における低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、sec-ブチル基等の炭素数1から6の直鎖又は分岐鎖状アルキル基が好適である。さらに、R₂のエーテル基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基等が効果的である。また、エステル基としては、フォルミルオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等を例示できる。

【0011】本発明の化合物は、筋肉痛、関節炎、リウ

マチ、神経炎、外傷や術後の痛みや腫れ等の炎症性疾患およびアトピー性皮膚炎に代表されるアレルギーによる皮膚炎や湿疹などの疾患の治療に有用である。人体又は動植物に投与されるときは、従来薬学的に良く知られた形態及び経路が適用できる。例えば散剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、水剤等の経口経路の他、軟膏、パック剤、注射剤、点眼剤、坐薬等により非経口的に使用される。

【0012】

【発明の効果】本発明のジケトピペラジン誘導体は新規な化合物である。また、本発明のジケトピペラジン誘導体を配合した炎症疾患治療剤は、優れた抗炎症作用を發揮する。

【0013】

【実施例】次に本発明化合物の実施例を示す。以下の実施例は2種のアミノ酸を以下に示す方法で閉環縮合して得た。アミノ基を保護した一方のアミノ酸と、カルボン酸を保護したもう一方のアミノ酸とをジクロロメタンに溶解させ、トリエチルアミンを添加し、氷零下FWSCD-HCl (ウォーターソルブルカルボジイミド塩酸塩) 及び4-ジメチルアミノピリジンを加えた。1時間そのまま攪拌放置後、室温にて更に5時間攪拌放置し、反応液を水洗後、有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られたものを塩酸酸性、及び接触還元にて保護基を脱保護し、イソプロピルアルコール中にて閉環反応を行い、目的のジケトピペラジンを合成した。

【0014】以下の実施例では、閉環縮合した2つのアミノ酸で化合物を示した。また、一般式(I)における構造で各化合物を特定した。

(実施例1) サイクリック(グリシン-グリシン)

m=0, n=0, R₁=H, R₂=H

(実施例2) サイクリック(グリシン-プロリン)

m=3, n=0, R₁=H, R₂=H

(実施例3) サイクリック(アラニン-プロリン)

m=3, n=1, R₁=H, R₂=H

(実施例4) サイクリック(イソロイシン-プロリン)

m=3, n=0, R₁=i-ブチル, R₂=H

(実施例5) サイクリック(ロイシン-プロリン)

m=3, n=1, R₁=i-プロピル, R₂=H

【0015】

(実施例6) サイクリック(セリン-プロリン)

m=3, n=1, R₁=OH, R₂=H

(実施例7) サイクリック(グルタミン酸-プロリン)

m=3, n=2, R₁=COOH, R₂=H

(実施例8) サイクリック(グルタミン-プロリン)

m=3, n=2, R₁=CONH₂, R₂=H

(実施例9) サイクリック(システイン-プロリン)

m=3, n=1, R₁=SH, R₂=H

(実施例10) サイクリック(メチオニン-プロリン)

$m=3, n=2, R_1=SC_6H_5, R_2=H$

【0016】(実施例11) サイクリック(フェニルアラニン-プロリン)

$m=3, n=1, R_1=フェニル, R_2=H$

(実施例12) サイクリック(チロシン-プロリン)

$m=3, n=1, R_1=4-C_6H_4OH, R_2=H$

(実施例13) サイクリック(ヒスチジン-プロリン)

$m=3, n=1, R_1=イミダゾール-4-イル, R_2=H$

(実施例14) サイクリック(トリプトファン-プロリン)

$m=3, n=1, R_1=インドール-3-イル, R_2=H$

(実施例15) サイクリック(イソロイシン-シス(ヒドロキシ)プロリン)

$m=3, n=0, R_1=i-ブチル, R_2=OH$

【0017】(実施例16) サイクリック(イソロイシン-トランス(ヒドロキシ)プロリン)

$m=3, n=0, R_1=i-ブチル, R_2=OH$

(実施例17) サイクリック(イソロイシン-トランス(メトキシ)プロリン)

$m=3, n=0, R_1=i-ブチル, R_2=OCH_3$

(実施例18) サイクリック(イソロイシン-トランス(アセトキシ)プロリン)

$m=3, n=0, R_1=i-ブチル, R_2=OCOCH_3$

(実施例19) サイクリック(イソロイシン-トランス(ベンゾキシ)プロリン)

$m=3, n=0, R_1=i-ブチル, R_2=OCH_2Ph$
(Ph=フェニル)

【0018】実施例については¹H-NMRスペクトルおよびIRスペクトルによって特定した。¹H-NMRスペクトルは溶媒としてCD₃ODを用いて測定した。データを以下に示す。

実施例3:¹H-NMR: 1.3-1.5(3H, d), 1.6-2.6(4H, m), 3.4-3.7(2H, m), 3.9-4.4(2H, m), 7.1(1H, s)

IR: 1658, 1690

実施例4: 0.8-1.5(9H, m), 1.8-2.5(4H, m), 3.4-3.7(2H, m), 3.9-4.2(2H, m), 6.4(1H, s)

IR: 1638, 1678

実施例5:¹H-NMR: 0.8-1.2(6H, m), 1.4-2.4(7H, m), 3.4-3.7(2H, m), 3.9-4.2(2H, m), 6.3-6.5(1H, br s)

IR: 1663, 1682

【0019】実施例10: 1.7-2.5(9H, m), 2.5-2.8(2H, m), 3.4-3.7(2H, m), 3.9-4.3(2H, m), 7.4(1H, s)

IR: 1658, 1690

実施例11: 1.8-2.4(4H, m), 2.6-3.0(2H, dd, J=15.63Hz), 3.4-3.7(2H, m), 3.9-4.4(2H, m), 5.8(1H, s), 7.3(5H, m)

IR: 1642, 1690

実施例12: 1.6-2.6(4H, m), 2.8-3.0(2H, m), 3.2-3.3(1H, m), 3.4-3.7(2H, m), 3.8-4.4(2H, m), 6.2(1H, s), 6.6-7.1(2H, each, J=8.50Hz)

IR: 1640, 1670

【0020】実施例14:¹H-NMR: 1.2-2.4(4H, m), 2.8-3.8(4H, m), 4.0-4.6(2H, m), 7.0-7.7(5H, m)

IR: 1660, 1680

実施例15:¹H-NMR: 0.8-1.6(8H, m), 1.8-2.5(3H, m), 3.4-4.7(5H, m)

IR: 1655, 1685

実施例16:¹H-NMR: 0.8-1.6(8H, m), 1.8-2.5(3H, m), 3.4-4.7(5H, m)

IR: 1655, 1685

【0021】実施例17:¹H-NMR: 0.8-1.6(8H, m), 1.9-2.7(3H, m), 3.4-4.7(8H, m), 6.2(1H, s)

IR: 1655, 1685

実施例18:¹H-NMR: 0.8-1.6(8H, m), 1.9-2.8(6H, m), 3.4-4.6(5H, m), 7.1(1H, s)

IR: 1650, 1680

実施例19:¹H-NMR: 0.8-2.1(8H, m), 2.3-2.6(2H, m), 2.9(1H, d, J=2.64Hz), 3.1-3.4(1H, m), 3.6-4.1(2H, m), 4.2-4.5(2H, m), 5.3(2H, s), 5.5(1H, s), 7.1-7.4(5H, m)

IR: 1643, 1660

【0022】〔試験例〕体重20~25gのIRC系マウス(雄)1群5匹を用いて試験を行った。マウスの両耳の耳介に1mg/mLのTPA(フルボル-12-ミリステート-13-アセテート)のアセトン溶液10μLを塗布し炎症を惹起した。TPA塗布直後に検体をアセトン10μLに溶解又は懸濁した検体を右耳の耳介に塗布した。4時間後に検体無塗布の左耳の浮腫率に対する抑制率を下記の数1により算出した。

【0023】

【数1】抑制率(%) = (1 - 右耳の浮腫率 / 左耳の浮腫率) × 100

なお、上式において浮腫率は、下記の数2の式から求め
た。

$$\text{浮腫率} (\%) = \frac{\text{TPA塗布後の耳介の厚さ} - \text{TPA塗布前の耳介の厚さ}}{\text{TPA塗布前の耳介の厚さ}} \times 100$$

結果を表1に示す。

【0024】

【表1】

	抑制率(%) (平均±S.E)		
	経皮投与量(mg/ear)		
	0.125	0.25	0.5
実施例4	5.7±3.7	12.0±3.1	32.2±6.0
実施例5	15.2±3.7	18.1±1.5	29.0±2.9
実施例14	7.3±2.9	21.2±2.5	26.1±3.5
実施例15	9.5±5.0	17.1±7.6	32.9±5.7
実施例16	17.4±5.7	20.6±8.1	24.5±5.6
実施例17	2.9±2.8	14.2±2.9	26.3±2.1
実施例18	8.9±1.6	14.5±4.8	34.1±9.7
実施例19	19.9±2.4	22.6±3.7	38.8±6.1

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマート (参考)
C O 7 D 487/04	1 4 0	C O 7 D 471/04	1 2 0
		487/04	1 4 0

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE02 FF02
GG03 HH01
4C065 AA03 BB04 CC01 DD02 EE02
HH04 HH07 JJ04 KK01 PP03
4C086 AA01 AA02 BC51 MA01 MA04
NA14 ZB11 ZB13